

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003743

International filing date: 04 March 2005 (04.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-064408
Filing date: 08 March 2004 (08.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT/JP2005/003743

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

07. 3. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 3 月 8 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 6 4 4 0 8
Application Number:

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

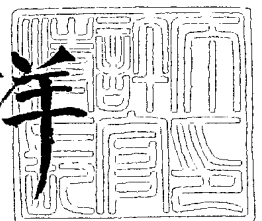
J P 2 0 0 4 - 0 6 4 4 0 8

出 願 人 有限会社金沢大学ティ・エル・オー
Applicant(s):

2 0 0 5 年 4 月 1 4 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 5 - 3 0 3 3 5 7 3

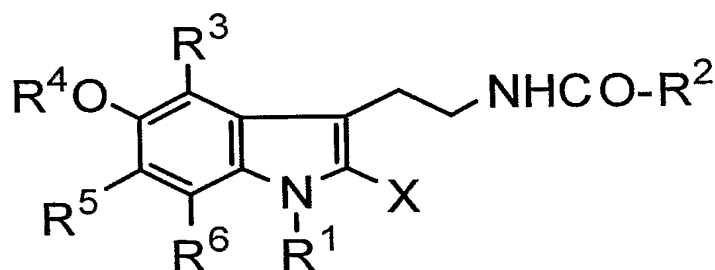
【書類名】 特許願
【整理番号】 P04-0124
【提出日】 平成16年 3月 8日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D209/00
【発明者】
 【住所又は居所】 石川県石川郡鶴来町曾谷町ニ 4 0 - 3
 【氏名】 染井 正徳
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区中川 2 - 9 - 9 - 2 0 9
 【氏名】 服部 淳彦
【発明者】
 【住所又は居所】 富山県富山市石坂 2 6 4 8
 【氏名】 鈴木 信雄
【特許出願人】
 【識別番号】 803000023
 【氏名又は名称】 有限会社 金沢大学ティ・エル・オー
【代理人】
 【識別番号】 100091096
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 平木 祐輔
【選任した代理人】
 【識別番号】 100096183
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 石井 貞次
【選任した代理人】
 【識別番号】 100118773
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 藤田 節
【選任した代理人】
 【識別番号】 100101904
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 島村 直己
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 015244
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

次式 (I) :

【化 1】



(式中、Xはハロゲン原子を表し； R^1 は水素原子、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基、置換又は非置換の C_{2-6} -アルケニル基、置換又は非置換の C_{2-6} -アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキルスルホニル基、又は水酸基を表し； R^2 は置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基を表し； R^3 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なり、水素原子又はハロゲン原子を表し； R^4 は水素原子、又は置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基を表す。)

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する骨粗鬆症治療薬。

【請求項 2】

請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物又はその塩を含有する骨芽細胞活性化剤。

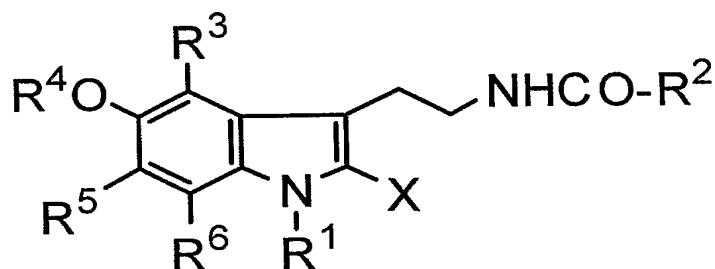
【請求項 3】

請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物又はその塩を含有する破骨細胞抑制剤。

【請求項 4】

次式 (I') :

【化 2】



(式中、Xはハロゲン原子を表し； R^1 は水素原子、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基、置換又は非置換の C_{2-6} -アルケニル基、置換又は非置換の C_{2-6} -アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキルスルホニル基、又は水酸基を表し； R^2 は置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基を表し； R^3 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なり、水素原子又はハロゲン原子を表し； R^4 は水素原子、又は置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基を表す。)

で示される化合物又はその塩（但し、前記式 (I') において、Xが臭素原子、 R^1 が水素原子、 R^2 がメチル基、 R^3 、 R^5 及び R^6 が水素原子、 R^4 がメチル基である化合物、X及び R^5 が臭素原子、 R^1 が水素原子、 R^2 がメチル基、 R^3 及び R^6 が水素原子、 R^4 がメチル基である化合物、X及び R^3 が臭素原子、 R^1 が水素原子、 R^2 がメチル基

、 R^5 及び R^6 が水素原子、 R^4 がメチル基である化合物、並びに X 、 R^3 及び R^5 が臭素原子、 R^1 が水素原子、 R^2 がメチル基、 R^6 が水素原子、 R^4 がメチル基である化合物を除く。) 。

【請求項 5】

請求項 4 記載の式 (I') において、 X が臭素原子、 R^1 が置換又は非置換の C_{1-6} - アルキル基、置換又は非置換の C_{2-6} - アルケニル基、置換又は非置換の C_{2-6} - アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、又は置換又は非置換の C_{1-6} - アルキルスルホニル基、 R^2 がメチル基、 R^3 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なり、水素原子又は臭素原子、 R^4 はメチル基である化合物又はその塩。

【請求項 6】

請求項 4 又は 5 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【書類名】明細書

【発明の名称】インドール誘導体及びその用途

【技術分野】

【0001】

本発明は、インドール誘導体及びその用途、特に骨粗鬆症治療薬、骨芽細胞活性化剤及び破骨細胞抑制剤に関する。

【背景技術】

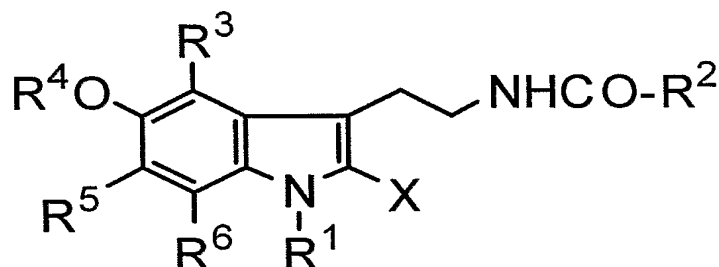
【0002】

骨粗鬆症は骨の形成を担う骨芽細胞と骨の吸収を司る破骨細胞の働きのバランスが崩れて発症する。骨芽細胞を活性化させる化合物及び破骨細胞を抑制する化合物は骨粗鬆症の治療に有効であると考えられるが、単独の機能を持つ化合物では十分な効果は得られない。エストロゲンは、骨芽細胞を活性化させ、破骨細胞を抑制すると考えられ骨粗鬆症の治療に用いられているが、骨以外の細胞、特に生殖器官に対する作用を併せもつため、子宮癌、乳癌の危険性が増加する等の副作用が懸念されており、また、厚生労働省は、2004年1月29日付で、エストロゲンを長期間服用すると、乳癌や痴呆症の発症を高める可能性があるとして、注意を呼びかける安全性情報を発している。更に、エストロゲンは、分子構造が複雑であるため、合成は煩雑かつ困難である。

式 (I) :

【0003】

【化1】



において、Xが水素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R³、R⁵及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基を表すインドール誘導体であるメラトニン（N-アセチル-5-メトキシトリプタミン）は骨芽細胞及び破骨細胞の両者に対して抑制的に作用することが報告されている（非特許文献1）。

【0004】

また、前記式 (I) において、Xが臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R³、R⁵及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物、X及びR⁵が臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R³及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物、X及びR³が臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R⁵及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物、並びにX、R³及びR⁵が臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物が、メラトニンを臭素化することにより得られることが報告されているが、骨芽細胞及び破骨細胞に対する作用については検討されていない（非特許文献2）。

【非特許文献1】N. Suzuki, and A. Hattori, J. Pineal Res., 33, 253-258 (2002)

【非特許文献2】M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, Heterocycles, 53, 1725-1736 (2000)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、骨芽細胞を活性化させ、かつ破骨細胞を抑制するインドール誘導体及びこれを用いた骨粗鬆症治療薬、骨芽細胞活性化剤及び破骨細胞抑制剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

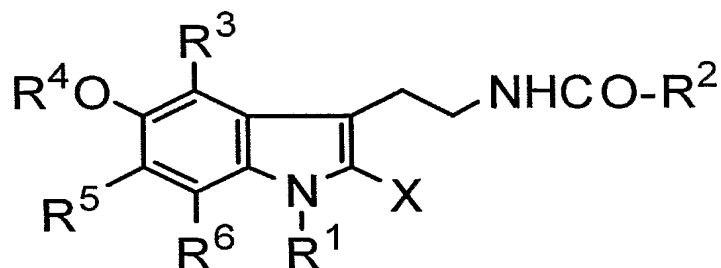
【0006】

本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 次式 (I) :

【0007】

【化2】



(式中、Xはハロゲン原子を表し；R¹は水素原子、置換又は非置換のC₁-6-アルキル基、置換又は非置換のC₂-6-アルケニル基、置換又は非置換のC₂-6-アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、置換又は非置換のC₁-6-アルキルスルホニル基、又は水酸基を表し；R²は置換又は非置換のC₁-6-アルキル基を表し；R³、R⁵及びR⁶は、同一又は異なり、水素原子又はハロゲン原子を表し；R⁴は水素原子、又は置換又は非置換のC₁-6-アルキル基を表す。)

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する骨粗鬆症治療薬。

【0008】

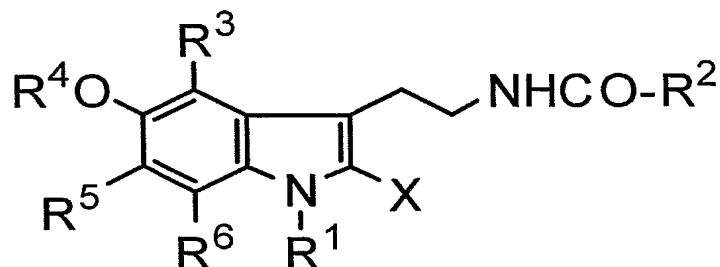
(2) 前記 (1) に記載の式 (I) で示される化合物又はその塩を含有する骨芽細胞活性化剤。

(3) 前記 (1) に記載の式 (I) で示される化合物又はその塩を含有する破骨細胞抑制剤。

(4) 次式 (I') :

【0009】

【化3】



(式中、Xはハロゲン原子を表し；R¹は水素原子、置換又は非置換のC₁-6-アルキル基、置換又は非置換のC₂-6-アルケニル基、置換又は非置換のC₂-6-アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、置換又は非置換のC₁-6-アルキルスルホニル基、又は水酸基を表し；R²は置換又は非置換のC₁-6-アルキル基を表し

; R^3 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なり、水素原子又はハロゲン原子を表し; R^4 は水素原子、又は置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基を表す。)

で示される化合物又はその塩(但し、前記式(I')において、Xが臭素原子、 R^1 が水素原子、 R^2 がメチル基、 R^3 、 R^5 及び R^6 が水素原子、 R^4 がメチル基である化合物、X及び R^5 が臭素原子、 R^1 が水素原子、 R^2 がメチル基、 R^3 及び R^6 が水素原子、 R^4 がメチル基である化合物、X及び R^3 が臭素原子、 R^1 が水素原子、 R^2 がメチル基、 R^5 及び R^6 が水素原子、 R^4 がメチル基である化合物、並びにX、 R^3 及び R^5 が臭素原子、 R^1 が水素原子、 R^2 がメチル基、 R^6 が水素原子、 R^4 がメチル基である化合物を除く。)

【0010】

(5) 前記(4)に記載の式(I')において、Xが臭素原子、 R^1 が置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基、置換又は非置換の C_{2-6} -アルケニル基、置換又は非置換の C_{2-6} -アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、又は置換又は非置換の C_{1-6} -アルキルスルホニル基、 R^2 がメチル基、 R^3 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なり、水素原子又は臭素原子、 R^4 はメチル基である化合物又はその塩。

(6) 前記(4)又は(5)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、骨芽細胞を活性化させ、かつ破骨細胞を抑制するインドール誘導体及びこれを用いた骨粗鬆症治療薬、骨芽細胞活性化剤及び破骨細胞抑制剤を提供することができる。また、本発明のインドール誘導体は、エストロゲンよりも容易に合成でき、大量生産が可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明において、 C_{1-6} -アルキル基、及び各置換基中の「 C_{1-6} -アルキル」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

【0013】

C_{2-6} -アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

【0014】

C_{2-6} -アルキニル基としては、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル(プロパルギル)基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

【0015】

芳香族基としては、例えばフェニル基、トリル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基; フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基等の芳香族複素環基が挙げられる。

【0016】

アラルキル基としては、例えばベンジル基、フェネチル基が挙げられる。

アシル基としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等の C_{1-6} -脂肪族アシル基; ベンゾイル基、トルオイル基等のアロイル基が挙げられる。

【0017】

アリールスルホニル基としては、例えばベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル(トシル)基、ナフタレンスルホニル基等の芳香族炭化水素-スルホニル基；フランスルホニル基、チオフェンスルホニル基、ピロールスルホニル基、オキサゾールスルホニル基、イソオキサゾールスルホニル基、チアゾールスルホニル基、イソチアゾールスルホニル基、イミダゾールスルホニル基、ピラゾールスルホニル基、ピリジンスルホニル基、ピリミジンスルホニル基、ピリダジンスルホニル基、ピラジンスルホニル基、キノリンスルホニル基、イソキノリンスルホニル基等の芳香族複素環-スルホニル基が挙げられる。

【0018】

C₁-6-アルキルスルホニル基としては、例えば、メタンスルホニル(メシル)基、エタンスルホニル基が挙げられる。

【0019】

ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0020】

前記式(I)及び(I')においてR¹、R²又はR⁴で表されるC₁-6-アルキル基、R¹で表されるC₂-6-アルケニル基、C₂-6-アルキニル基及びC₁-6-アルキルスルホニル基は、芳香族基、アシル基、水酸基、カルボキシル基、ハロゲン原子、C₁-6-アルコキシ基(例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基)等から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0021】

前記式(I)及び(I')においてR¹で表される芳香族基、アラルキル基、アシル基及びアリールスルホニル基は、C₁-6-アルキル基、R¹で表されるC₂-6-アルケニル基、C₂-6-アルキニル基、芳香族基、アシル基、水酸基、カルボキシル基、ハロゲン原子、C₁-6-アルコキシ基(例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基)等から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0022】

前記式(I)で示される化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、ピロ硫酸、メタリン酸等の無機酸、又はクエン酸、安息香酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、スルホン酸(例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸)等の有機酸との塩が挙げられる。また、フェノール性水酸基又はカルボキシル基を有する場合には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩として用いることもできる。

【0023】

前記式(I)で示される化合物のうち、R¹が水素原子である化合物は、例えば、前記式(I)においてXが水素原子である化合物(例えば、メラトニン)を、M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, Heterocycles, 53, 1725-1736 (2000)(非特許文献2)に記載の方法に従って、ハロゲン化することにより製造することができる。また、前記式(I)においてR¹が水酸基、Xが水素原子である化合物(例えば、1-ヒドロキシメラトニン)をハロゲン化することによっても、前記式(I)においてR¹が水素原子、Xがハロゲン原子である化合物を製造することができる。

【0024】

前記式(I)で示される化合物のうち、R¹が置換又は非置換のC₁-6-アルキル基、置換又は非置換のC₂-6-アルケニル基、置換又は非置換のC₂-6-アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、又は置換又は非置換のC₁-6-アルキルスルホニル基である化合物は、例えば、前記のようにして得られた前記式(I)においてXがハロゲン原子である化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド(以下「DMF」という。)等の有機溶媒中、塩基触媒の存在下、式: R¹-X(式中、R¹は前記と同義であり、Xはハロゲン原子を表す。)と反応させることにより製造することができる。

【0025】

また、前記式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が水酸基である化合物は、例えば、前記のようにして得られた前記式 (I) において X がハロゲン原子である化合物を、過酸化水素及びタングステン酸ナトリウムで処理することにより製造することができる。

【0026】

前記式 (I) で示される化合物のうち、 R^4 が水素原子である化合物は、例えば、前記式 (I) において X 及び R^4 が水素原子である化合物（例えば、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 が水素原子である）をハロゲン化（例えば、酢酸、クロロホルム等を溶媒として、臭素又は N-ブロモコハク酸イミド等の臭素化剤で処理）することにより製造することができる。

【0027】

前記のようにして得られる生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーやメタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0028】

前記式 (I) で示される化合物及びその薬学的に許容される塩（以下「2-ハロインドール誘導体 (I)」という。）は、骨芽細胞を活性化させ、かつ破骨細胞を抑制する作用を有し、骨に関する種々の疾患、例えば骨粗鬆症の予防又は治療のための医薬組成物として、また、骨芽細胞活性化剤及び破骨細胞抑制剤として、各種分野、例えば再生医療、歯科分野、魚類の生育、家畜の健康な生育による食肉生産、卵生産に有用である。また、ラジカルスクベンジャー作用を有し、不眠症、生活習慣病の予防又は治療のための医薬組成物としても有用である。

【0029】

以下、2-ハロインドール誘導体 (I) の投与量及び製剤化について説明する。

2-ハロインドール誘導体 (I) はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物及びヒトに投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

【0030】

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で2-ハロインドール誘導体 (I) の重量として1~200mgを、1日数回に分けての服用が適当である。

【0031】

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

【0032】

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。

【0033】

結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールが挙げられる。

【0034】

崩壊剤としては、例えばデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

【0035】

界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エ

ステル、ポリソルベート 80 が挙げられる。

【0036】

滑沢剤としては、例えばタルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコールが挙げられる。

【0037】

流動性促進剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。

【0038】

また、2-ハロインドール誘導体 (I) は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

【0039】

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で 2-ハロインドール誘導体 (I) の重量として 1 日 1 ~ 50 mg の静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当である。

【0040】

この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。

【0041】

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

【実施例】

【0042】

以下、実施例をあげて本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

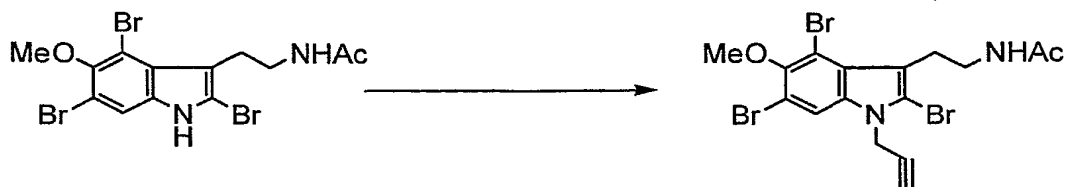
【0043】

〔実施例 1〕

2, 4, 6-トリブロモメラトニンから 2, 4, 6-トリブロモ-1-プロパルギルメラトニン (Nb-アセチル-2, 4, 6-トリブロモ-5-メトキシ-1-プロパルギルインドール-3-エタナミン) の合成

【0044】

【化 4】



【0045】

30.1 mg (0.064 mmol) の 2, 4, 6-トリブロモメラトニン (Nb-アセチル-2, 4, 6-トリブロモ-5-メトキシインドール-3-エタナミン) (M. Som

ei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, *Heterocycles*, **53**, 1725-1736 (2000)) を 2.0 mL の DMF に溶解した溶液に、31.9 mg (0.22 mmol) の炭酸カリウムを加えて室温下 5 分撹拌した。この溶液に、0.09 mL (1.28 mmol) のプロパルギルクロリドを加えて室温下 4 時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルエステル-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒を加えて撹拌後、有機相を分離した。水相を更に酢酸エチルエステル-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒で 3 回抽出した。有機相と抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して黄色油状物を得た。シリカゲルを担体とし、酢酸エチルエステルを溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると 31.6 mg (97%) の収率で目的物が得られた。酢酸エチルエステル-ヘキサンから再結晶して、無色の針状品を得た。

mp 199-200°C.

IR (KBr): 3286, 1628, 1558, 1456, 1435, 1410, 1294, 1018 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 2.34 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 3.23 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.58 (2H, dt, $J = 2.9, 6.6$ Hz, 重水添加により t, $J = 6.6$ Hz に変化), 3.89 (3H, s), 4.91 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.54 (1H, br t, $J = 6.6$ Hz, 重水添加により消失), 7.58 (1H, s).

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 37.90; H, 2.98; N, 5.53. Found: C, 37.78; H, 3.00; N, 5.44.

【0046】

[実施例 2]

2, 4, 6-トリブロモメラトニンから 1-アリル-2, 4, 6-トリブロモメラトニン (N-アセチル-1-アリル-2, 4, 6-トリブromo-5-メトキシインドール-3-エタナミン) の合成

【0047】

【化 5】



【0048】

30.2 mg (0.064 mmol) の 2, 4, 6-トリブロモメラトニン (N-アセチル-2, 4, 6-トリブromo-5-メトキシインドール-3-エタナミン) を 2.0 mL の DMF に溶解した溶液に、31.1 mg (0.22 mmol) の炭酸カリウムを加えて室温下 5 分撹拌した。この溶液に、0.11 mL (1.28 mmol) のアリルブロミドを加えて室温下 1.5 時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルエステル-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒を加えて撹拌後、有機相を分離した。水相を更に酢酸エチルエステル-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒で 3 回抽出した。有機相と抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して黄色油状物を得た。シリカゲルを担体とし、酢酸エチルエステルを溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると 31.0 mg (95%) の収率で目的物が得られた。酢酸エチルエステル-ヘキサンから再結晶して、無色の針状品を得た。

mp 142-143°C.

IR (KBr): 3284, 1633, 1562, 1456, 1412, 1298, 1018 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 3.24 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.58 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.76 (2H, dt, $J = 4.9, 1.7$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 5.20 (1H, d

, $J=10.3$ Hz), 5.55 (1H, br t, 重水添加により消失), 5.87 (1H, ddt, $J=16.6, 10.3, 4.9$ Hz), 7.4 (1H, s).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{17}Br_3N_2O_2$: C, 37.75; H, 3.37; N, 5.50. Found: C, 37.75; H, 3.37; N, 5.42.

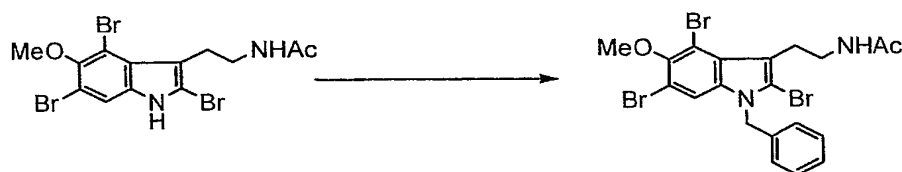
【0049】

[実施例3]

2, 4, 6-トリブロモメラトニンから1-ベンジル-2, 4, 6-トリブロモメラトニン (Nb-アセチル-1-ベンジル-2, 4, 6-トリブロモ-5-メトキシインドール-3-エタナミン) の合成

【0050】

【化6】



【0051】

40.1 mg (0.086 mmol) の2, 4, 6-トリブロモメラトニン (Nb-アセチル-2, 4, 6-トリブロモ-5-メトキシインドール-3-エタナミン) を2.0 mLのDMFに溶解した溶液に、41.4 mg (0.30 mmol) の炭酸カリウムを加えて室温下5分撹拌した。この溶液に、0.20 mL (1.72 mmol) のベンジルブロミドを加えて室温下1時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルエステル-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒を加えて撹拌後、有機相を分離した。水相を更に酢酸エチルエステル-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒で3回抽出した。有機相と抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して黄色油状物を得た。シリカゲルを担体とし、酢酸エチルエステルを溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると40.3 mg (83%) の収率で目的物が得られた。酢酸エチルエステル-ヘキサンから再結晶して、無色の針状晶を得た。

mp 218-219°C.

IR (KBr): 3280, 1630, 1547, 1454, 1414, 1360, 1298, 1014 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91 (3H, s), 3.26 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.61 (2H, td, $J=12.7, 6.6$ Hz), 3.88 (3H, s), 5.36 (2H, s), 5.54 (1H, br t, $J=6.6$ Hz, 重水添加により消失), 7.01 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 7.27-7.33 (3H, m), 7.39 (1H, s).

Anal. Calcd for $C_{20}H_{19}Br_3N_2O_2$: C, 42.97; H, 3.43; N, 5.01. Found: C, 42.76; H, 3.40; N, 4.86.

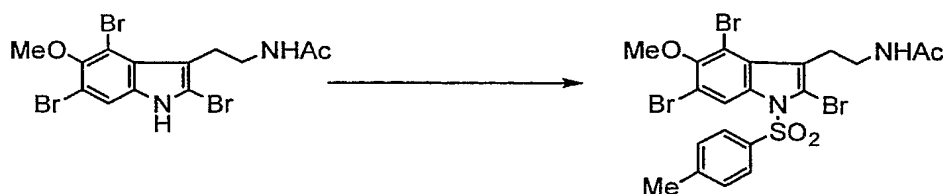
【0052】

[実施例4]

2, 4, 6-トリブロモメラトニンから2, 4, 6-トリブロモ-1-トシルメラトニン (Nb-アセチル-2, 4, 6-トリブロモ-5-メトキシ-1-トシルインドール-3-エタナミン) の合成

【0053】

【化7】



【0054】

40.5 mg (0.086 mmol) の 2, 4, 6-トリブロモメラトニン (N_b-アセチル-2, 4, 6-トリブromo-5-メトキシインドール-3-エタナミン) を 2.0 mL の DMF に溶解した溶液に、4.1 mg (0.10 mmol) の水素化ナトリウムを加えて窒素雰囲気下室温で 10 分撹拌した。この溶液に、348.0 mg (1.30 mmol) のトシルクロリドを加え、室温下 1 時間撹拌した。反応液に食塩水を加え、クロロホルム-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒で 3 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して油状物を得た。シリカゲルを担体とし、クロロホルム-メタノール (98:2, v/v) 混合溶媒を溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると 40.4 mg (75%) の収率で目的物が得られた。クロロホルム-ヘキサンから再結晶して、無色の針状晶を得た。

mp 215-216°C.

IR (KBr): 3305, 1628, 1541, 1454, 1392, 1200, 1174 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.88 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.18 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.49 (2H, q, J=6.6 Hz), 3.90 (3H, s), 5.42 (1H, br t, 重水添加により消失), 7.27 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.74 (2H, d, J=7.5 Hz), 8.59 (1H, s).

Anal. Calcd for C₂₀H₁₉Br₃N₂O₄S: C, 38.55; H, 3.07; N, 4.50. Found: C, 38.28; H, 3.15; N, 4.30.

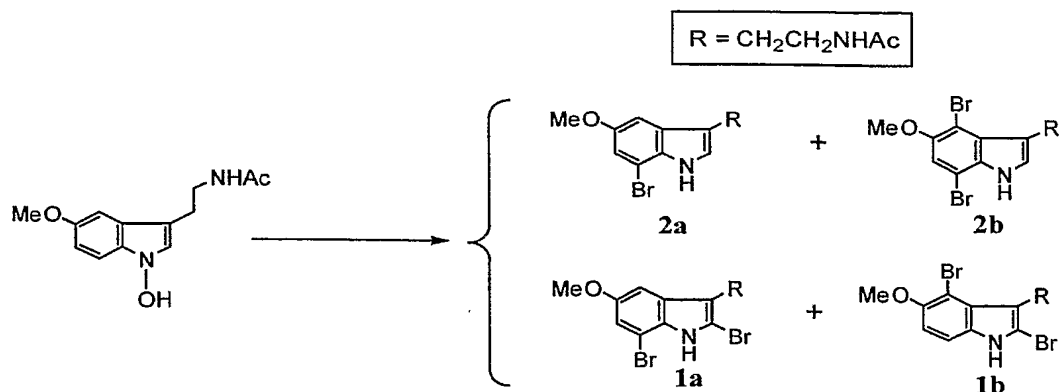
【0055】

[実施例 5]

1-ヒドロキシメラトニンから 2, 7-ジブロモメラトニン (1a)、2, 4-ジブロモメラトニン (1b)、7-ブロモメラトニン (2a) 及び 4, 7-ジブロモメラトニン (2b) の合成

【0056】

【化8】



101.0 mg (0.41 mmol) の 1-ヒドロキシメラトニン (M. Somei, N. Osh

ikiri, M. Hasegawa, and F. Yamada, *Heterocycles*, **51**, 1237-1242 (1999)) を 5.0 mL の酢酸に溶かした溶液に、0.57 モル濃度の臭素酢酸溶液を 0.68 mL (0.39 mmol) 加え、室温下 5 時間攪拌した。反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、氷冷下 20% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中性にした。全体をクロロホルム-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒で 3 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して油状物を得た。シリカゲルを担体とし、クロロホルム-メタノール (98:2, v/v) 混合溶媒を溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると、溶出順に 12.0 mg の 2, 7-ジブプロモメラトニン (1a) (8%)、20.0 mg の 2, 4-ジブプロモメラトニン (1b) (13%)、7.1 mg の 7-ブプロモメラトニン (2a) (6%)、18.4 mg の 4, 7-ジブプロモメラトニン (2b) (12%) 及び 8.8 mg (9%) の未反応原料を得た。

【0057】

[7-ブプロモメラトニン (2a)]

性状: 無色油状物。

IR (KBr): 3209, 1653, 1541, 1489, 1043, 829 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.57 (2H, q, $J=6.7$ Hz, 重水添加により t, $J=6.7$ Hz に変化), 3.85 (3H, s), 5.51 (1H, br s, 重水添加により消失), 7.00 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=2.0$ Hz, 重水添加により s に変化), 8.09 (1H, br s, 重水添加により消失).

高分解能質量分析 m/z : Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$: 310.0316, 312.0297. Found: 310.0320, 312.0304.

【0058】

[4, 7-ジブプロモメラトニン (2b)]

mp 212-213 $^{\circ}\text{C}$ (分解点、クロロホルム-ヘキサンから再結晶して無色の粉状晶となる).

IR (KBr): 3269, 1635, 1618, 1558, 1301, 607 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.79 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.51 (2H, q, $J=6.6$ Hz, 重水添加により t, $J=6.6$ Hz に変化), 3.84 (3H, s), 5.45 (1H, br s, 重水添加により消失), 7.02 (1H, d, $J=2.2$ Hz, 重水添加により s に変化), 6.95 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.05 (1H, br s, 重水添加により消失).

質量分析 m/z : 388 (M^+), 390 (M^+), 392 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$: C, 39.80; H, 3.66; N, 7.14. Found: C, 39.62; H, 3.63; N, 7.06.

【0059】

[2, 7-ジブプロモメラトニン (1a)]

mp 211-213 $^{\circ}\text{C}$ (分解点、クロロホルム-ヘキサンから再結晶して無色の粉状晶となる).

IR (KBr): 3114, 1643, 1626, 1568, 1487, 1078, 825 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.51 (2H, q, $J=6.6$ Hz, 重水添加により t, $J=6.6$ Hz に変化), 3.84 (3H, s), 5.45 (1H, br s, 重水添加により消失), 7.02 (1H, d, $J=2.2$ Hz, 重水添加により s に変化), 6.95 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.05 (1H, br s, 重水添加により消失).

質量分析 m/z : 388, 390, 392 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 39.57; H, 3.70; N, 7.10. Found: C, 39.57; H, 3.61; N, 6.94.

【0060】

[2, 4-ジブプロモメラトニン (1b)]

M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, *Heterocycles*, **53**, 1725-1736 (2000) に記載の化合物 11 の物性と一致した。

【0061】

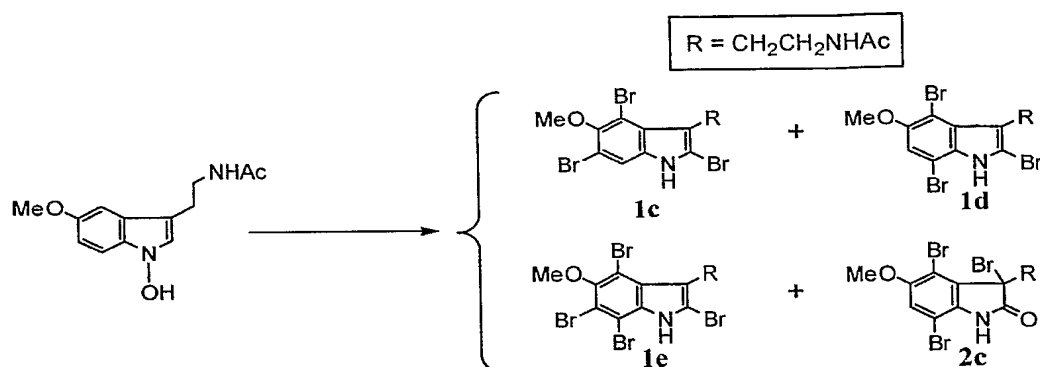
[実施例 6]

1-ヒドロキシメラトニンから 2, 4, 7-トリブプロモメラトニン (1d)、2, 4, 6

、7-テトラブロモメラトニン (1e)、2, 4, 6-トリブロモメラトニン (1c) 及び 3-(2-アセトアミドエチル)-3, 4, 7-トリブロモ-5-メトキシ-2-オキシソインドリン (2c) の合成

【0062】

【化9】



【0063】

54.1 mg (0.22 mmol) の1-ヒドロキシメラトニンを3.0 mLの酢酸に溶かした溶液に、0.57モル濃度の臭素酢酸溶液を1.14 mL (0.65 mmol) 加え、室温下2時間攪拌した。実施例5と同じ後処理とカラムクロマトグラフィーで精製すると、溶出順に22.6 mgの2, 4, 7-トリブロモメラトニン (1d) (22%)、21.0 mgの2, 4, 6, 7-テトラブロモメラトニン (1e) (18%)、2.7 mgの2, 4, 6-トリブロモメラトニン (1c) (3%) 及び10.3 mgの3-(2-アセトアミドエチル)-3, 4, 7-トリブロモ-5-メトキシ-2-オキシソインドリン (2c) (9%) を得た。

【0064】

[2, 4, 7-トリブロモメラトニン (1d)]

mp 220-221 °C (分解点、クロロホルム-ヘキサンから再結晶して無色の粉状晶となる)。

IR (KBr): 3140, 1674, 1550, 1527, 1300, 1107, 1066 cm⁻¹。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.93 (3H, s), 3.19 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.59 (2H, q, J=6.6 Hz, 重水添加により t, J=6.6 Hzに変化), 3.91 (3H, s), 5.55 (1H, br s, 重水添加により消失), 7.05 (1H, s), 8.25 (1H, br s, 重水添加により消失)。

Anal. Calcd for C₁₃H₁₃Br₃N₂O₂: C, 33.29; H, 2.79; N, 5.97. Found: C, 33.27; H, 2.87; N, 5.94.

【0065】

[2, 4, 6, 7-テトラブロモメラトニン (1e)]

mp 232-234 °C (分解点、クロロホルム-ヘキサンから再結晶して無色の柱状晶となる)。

IR (KBr): 3095, 1624, 1576, 1433, 1288, 1039 cm⁻¹。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.77 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.27 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.79 (3H, s), 7.88 (1H, br t, J=7.0 Hz), 12.33 (1H, br s, 重水添加により消失)。

Anal. Calcd for C₁₃H₁₂Br₄N₂O₂: C, 28.50; H, 2.21; N, 5.11. Found: C, 28.25; H, 2.29; N, 4.84.

【0066】

[3-(2-アセトアミドエチル)-3, 4, 7-トリブロモ-5-メトキシ-2-オキシソインドリン (2c)]

性状: 黄色油状物。

IR (film): 3261, 1734, 1653, 1466, 1435, 1298, 754 cm⁻¹。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83 (3H, s), 2.70–2.76 (1H, m), 3.10–3.19 (3H, m), 3.88 (3H, s), 5.53 (1H, br s, 重水添加により消失), 6.95 (1H, s), 8.04 (1H, br s, 重水添加により消失).

高分解能質量分析 m/z : Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}_3$: 482.8554, 484.8534, 486.8513, 488.8493. Found: 482.8508, 484.8505, 486.8502, 488.8497.

2, 4, 6-トリブプロモメラトニン (1c)

M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, *Heterocycles*, **53**, 1725–1736 (2000)に記載の化合物 12 の物性と一致した。

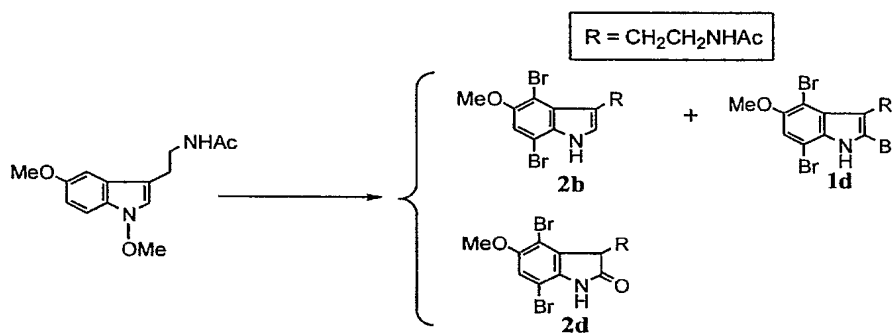
【0067】

[実施例 7]

1-メトキシメラトニンから 4, 7-ジブプロモメラトニン (2b)、2, 4, 7-トリブプロモメラトニン (1d) 及び 3-(2-アセトアミドエチル)-4, 7-ジブプロモ-5-メトキシ-2-オキシインドリン (2d) の合成

【0068】

【化 10】



107.9 mg (0.41 mmol) の 1-メトキシメラトニンを 5.0 mL の酢酸に溶かした溶液に、0.57 モル濃度の臭素酢酸溶液を 0.70 mL (0.40 mmol) 加え、室温下 2 時間攪拌した。実施例 5 と同じ後処理とカラムクロマトグラフィーで精製すると、溶出順に 71.4 mg の 2, 4, 7-トリブプロモメラトニン (1d) (37%)、18.4 mg の 4, 7-ジブプロモメラトニン (2b) (11%) 及び 26.1 mg の 3-(2-アセトアミドエチル)-4, 7-ジブプロモ-5-メトキシ-2-オキシインドリン (2d) (16%) を得た。

【0069】

[3-(2-アセトアミドエチル)-4, 7-ジブプロモ-5-メトキシ-2-オキシインドリン (2d)]

mp 224–225 °C (分解点、クロロホルム-メタノール-ヘキサンから再結晶して無色の粉状晶となる)。

IR (KBr): 3296, 1712, 1625, 1545, 1460, 1431, 1306, 1286 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 2.26 (1H, dqd, $J=13.4, 8.1, 2.4$ Hz), 2.54 (1H, dtd, $J=13.4, 6.6, 3.2$ Hz), 3.37 (2H, qd, $J=6.6, 2.4$ Hz, 重水添加により td, $J=6.6$ Hz, 2.4 Hz, に変化), 3.65 (1H, dd, $J=8.1, 3.2$ Hz), 3.86 (3H, s), 5.99 (1H, br s, 重水添加により消失), 6.88 (1H, s), 7.52 (1H, br s, 重水添加により消失).

質量分析 m/z : 404, 406, 408 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 37.62; H, 3.64; N, 6.75. Found: C, 37.84; H, 3.47; N, 6.75.

【0070】

【実施例 8】 インドール誘導体の骨細胞に対する影響試験

N. Suzuki, and A. Hattori, J. Pineal Res., 33, 253-258 (2002)に記載の方法に従って、インドール誘導体の骨細胞に対する影響について試験した。

【0071】

キンギョのメス(体重30g前後)をMS222(3-アミノ安息香酸エチルエステルメタンスルホン酸塩(ethyl 3-aminobenzoate, methane sulfonic acid salt))(Aldrich)で麻酔し、ウロコを所要枚数剥離した。そのウロコを1%の抗生物質(ペニシリンーストレプトマイシン混合物)を含むイーグルスの最少培地(大日本製薬)で2度洗浄した。同様の培地を24穴のプレートにそれぞれ1mlずつ入れ、前記ウロコを複数枚ずつ(通常8枚)それぞれ入れるとともに、各穴に 10^{-4} 、 10^{-6} 、 10^{-8} Mのインドール誘導体をそれぞれ添加した。次いで、これらを15℃で6時間培養した。なお、インドール誘導体無添加の群(コントロール)も作成し、骨細胞に対する作用を比較した。この時、破骨細胞用と骨芽細胞用の2群を設けた。即ち、コントロール、 10^{-4} 、 10^{-6} 、 10^{-8} Mのインドール誘導体(それぞれ2穴)の合計8穴作成した。したがって、24穴のプレートでは3種類のインドール誘導体を調べることができる。

【0072】

培養後、培地を取り除き、10%ホルマリンの入った0.05Mカコジル酸緩衝液(pH7.4)を加え、固定した。このウロコは、酵素活性の測定まで、0.05Mカコジル酸緩衝液中に4℃で保管した。

【0073】

本試験に供した2-ブロモメラトニン(式(I)においてXが臭素原子、 R^1 が水素原子、 R^2 がメチル基、 R^3 、 R^5 及び R^6 が水素原子、 R^4 がメチル基である化合物)は公知化合物であり、M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, Heterocycles, 53, 1725-1736 (2000)記載の方法により合成した。

【0074】

(1) 破骨細胞の受ける影響：酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ(TRAP)の活性測定
前記固定処理を施したウロコを取り出し、ウロコの重量を測定した。測定後、ウロコを96穴のマイクロプレートに入れ、それぞれの穴に20mM酒石酸及び10mMパラニトロフェノールリン酸(基質)の入った100mM酢酸緩衝液を200 μ l加え、25℃で1時間反応させ、次いで2N水酸化ナトリウム水溶液(50 μ l)を加えて反応を止めた。その後、反応終了液150 μ lを別のマイクロプレートに移し、TRAPにより生じたパラニトロフェノール(pNP)の量を分光光度計(405nm)により測定した。破骨細胞の活性は、ウロコ1mg当り、1時間にパラニトロフェノールリン酸を分解し、pNPを産生させた量として表示した。

結果を図1A及び図1Bに示す。

【0075】

(2) 骨芽細胞の受ける影響：アルカリホスファターゼ(ALP)活性測定
前記固定処理を施したウロコを取り出し、ウロコの重量を測定した。測定後、ウロコを96穴のマイクロプレートに入れ、それぞれの穴に10mMパラニトロフェノールリン酸(基質)、1mM塩化マグネシウム及び0.1mM塩化亜鉛の入った100mMトリス塩酸緩衝液(pH9.5)を200 μ l加えて25℃で1時間反応させ、2N水酸化ナトリウム水溶液(50 μ l)を加えて反応を止めた。その後、反応終了液150 μ lを別のマイクロプレートに移し、ALPにより生じたpNPの量を分光光度計(405nm)により測定し、活性を求めた。

結果を図2A及び図2Bに示す。

【0076】

図1A及び図1B、並びに図2A及び図2Bから、メラトニンが破骨細胞及び骨芽細胞の両者に対して抑制的に作用するのに対し、本発明のインドール誘導体は破骨細胞を抑制し、骨芽細胞を活性化する作用を有することがわかる。また、本発明のインドール誘導体の破骨細胞抑制作用は、高濃度(10^{-4} M)の方が強く、骨芽細胞活性化作用は低濃度

(10^{-8} M)の方が強い傾向を示した。この結果から、本発明のインドール誘導体は低濃度でも効果を発揮し、優れた骨粗鬆症治療薬となりうることが示された。

【図面の簡単な説明】

【0077】

【図1A】 各種インドール誘導体の破骨細胞に対する影響を示す。

【図1B】 各種インドール誘導体の破骨細胞に対する影響を示す。

【図2A】 各種インドール誘導体の骨芽細胞に対する影響を示す。

【図2B】 各種インドール誘導体の骨芽細胞に対する影響を示す。

【符号の説明】

【0078】

pNP パラニトロフェノール

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

No.4 2-ブロモメラトニン

No.7 2, 4, 6-トリブロモメラトニン (1c) (実施例6)

No.9 1-アリル-2, 4, 6-トリブロモメラトニン (実施例2)

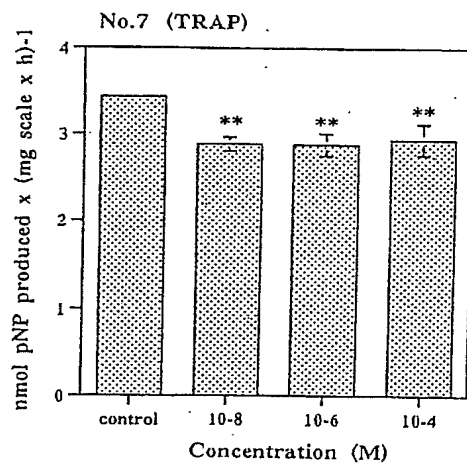
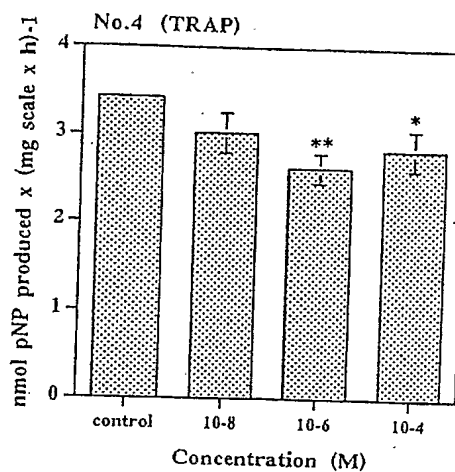
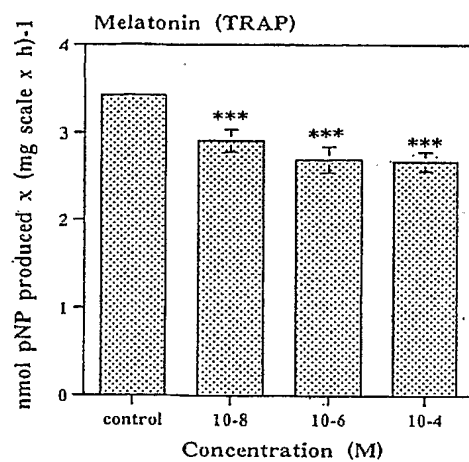
No.10 2, 4, 6-トリブromo-1-プロパルギルメラトニン (実施例1)

No.11 1-ベンジル-2, 4, 6-トリブロモメラトニン (実施例3)

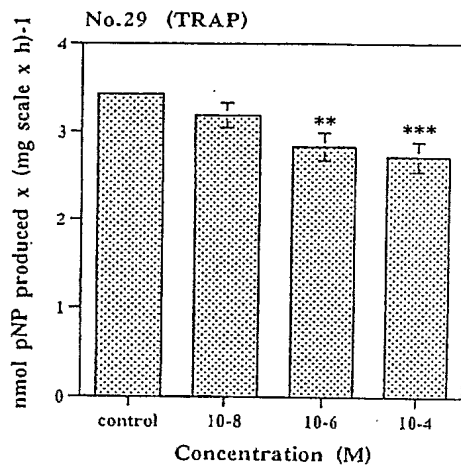
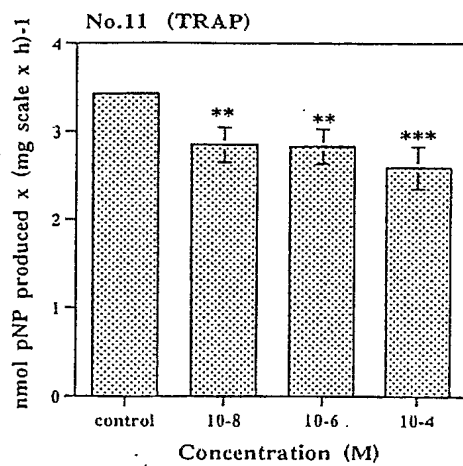
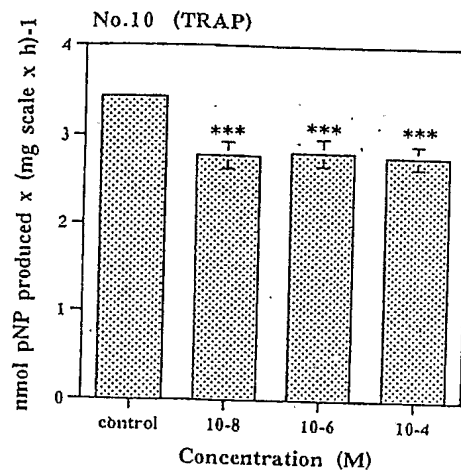
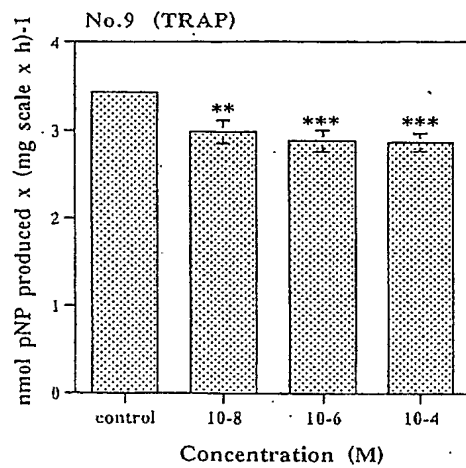
No.29 2, 4, 6, 7-テトラブロモメラトニン (1e) (実施例6)

【書類名】 図面

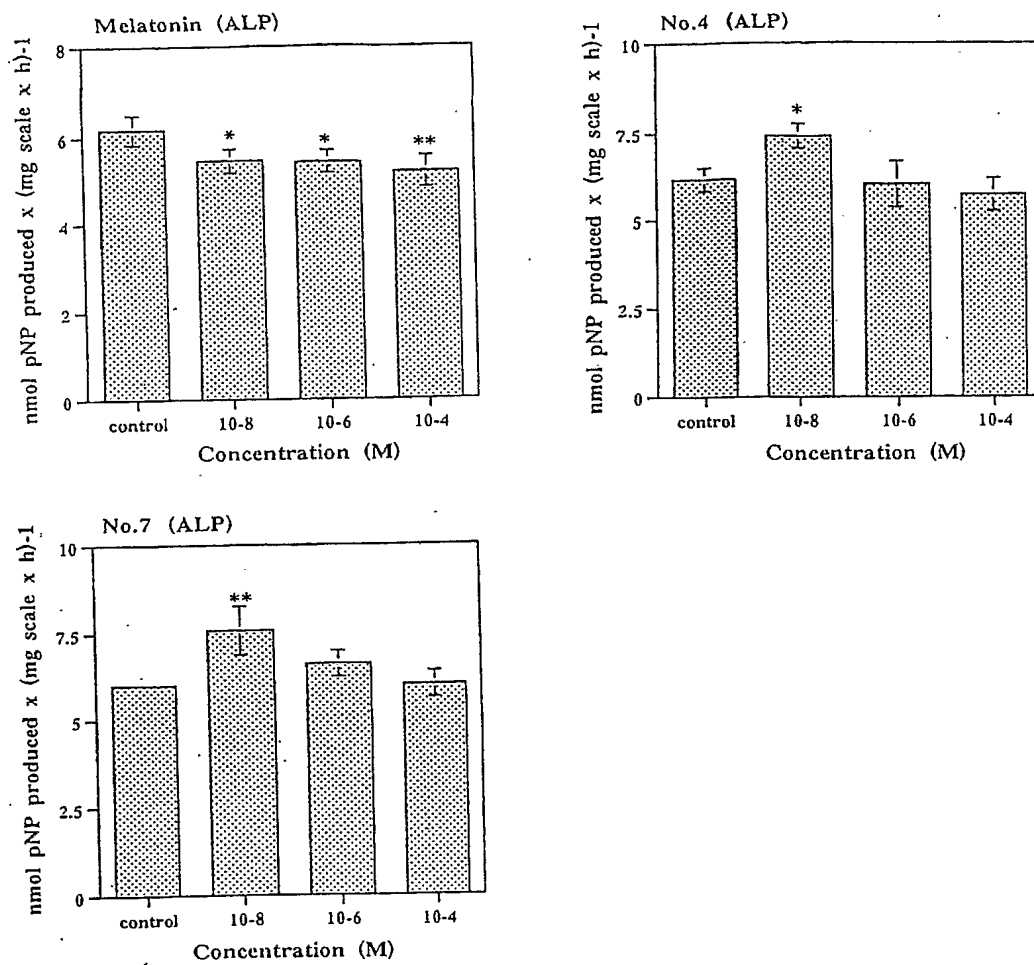
【図 1 A】



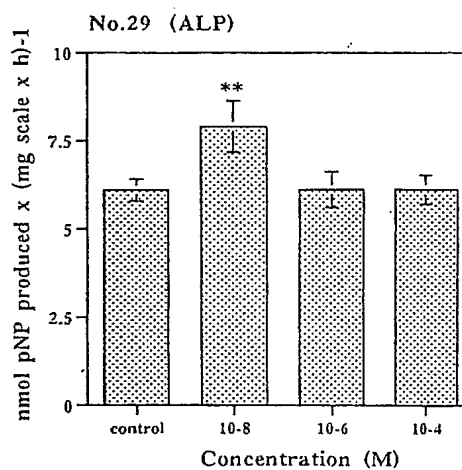
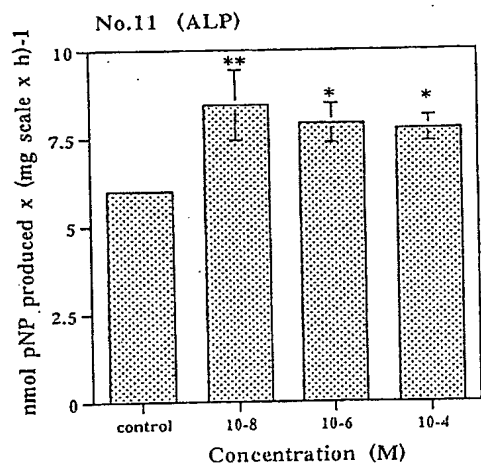
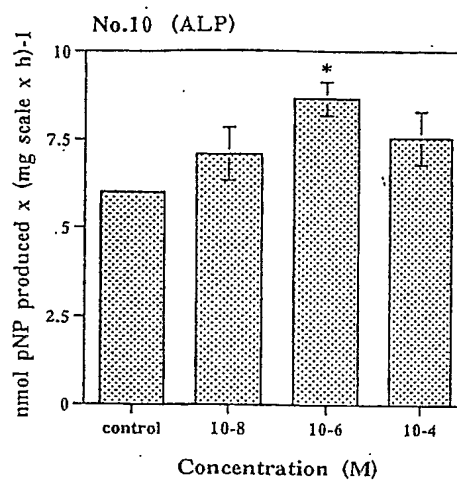
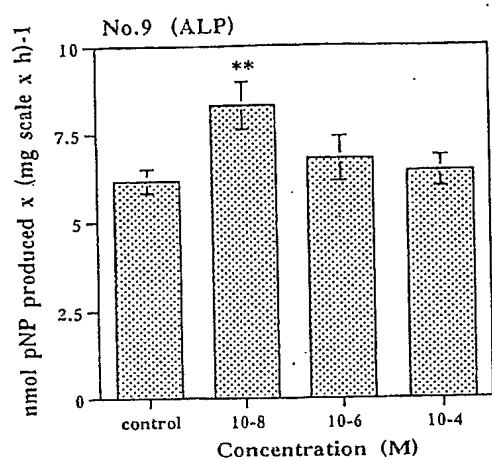
【図 1 B】



【図 2 A】



【図 2 B】



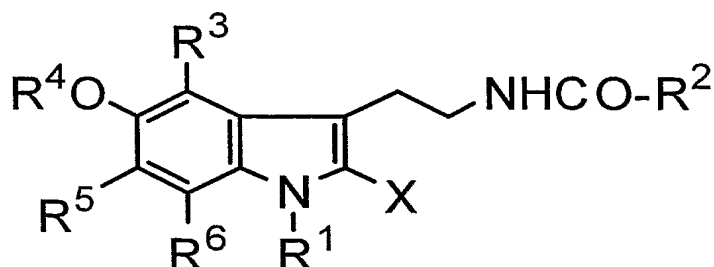
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 骨芽細胞を活性化させ、かつ破骨細胞を抑制するインドール誘導体及びこれを用いた骨粗鬆症治療薬、骨芽細胞活性化剤及び破骨細胞抑制剤を提供する。

【解決手段】 次式 (I) :

【化 1】



(式中、Xはハロゲン原子を表し；R¹は水素原子、置換又は非置換のC₁-6-アルキル基、置換又は非置換のC₂-6-アルケニル基、置換又は非置換のC₂-6-アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、置換又は非置換のC₁-6-アルキルスルホニル基、又は水酸基を表し；R²は置換又は非置換のC₁-6-アルキル基を表し；R³、R⁵及びR⁶は、同一又は異なり、水素原子又はハロゲン原子を表し；R⁴は水素原子、又は置換又は非置換のC₁-6-アルキル基を表す。)

で示される化合物又はその塩、並びにこれらを含む骨粗鬆症治療薬、骨芽細胞活性化剤及び破骨細胞抑制剤。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 6 4 4 0 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[8 0 3 0 0 0 0 2 3]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 9 月 3 日

[変更理由]

住所変更

住 所

石川県金沢市角間町ヌ 7 番地金沢大学内

氏 名

有限会社金沢大学ティ・エル・オー